

アポトーシス刺激タンパク質の表現およびメチル化の解析

顧 寿智^{*,1)}、劉 澤軍²⁾、吳 軍²⁾

¹⁾聖隷クリストファー大学、²⁾中国西南医院

【目的】

近年、p53 の強力な活性化因子として作用する 2 種類の ASPP (Apoptosis stimulating protein of p53、p53 アポトーシス刺激タンパク質) タンパク質、すなわち、ASPP1 と ASPP2 が発見された。さらに、この p53 調節性タンパク質ファミリーに属する第三のタンパク質 iASPP を同定された。我々は最初に ASPP の概念を日本、中国に導入し、研究方法やフィージビリティスタディを検討した。先方の研究は取り扱いが容易な生物モデルである線虫を実験材料にした。我々はヒト由来肺癌、乳癌、白血病等の細胞株を用いて、p53 アポトーシス刺激タンパク質の表現およびメチル化を解析し、その特性を検討する。化学療法や放射線療法が腫瘍に効くようになる新療法開発の基礎研究になる。

【方法】

1. 細胞株：ヒト由来肺癌、乳癌、白血病、胃癌等の細胞株を東北大学加齢医学研究所医用細胞資源センターや理研細胞バンクから入手する。
2. ASPP 発現の解析：細胞株から抽出された RNA を用いて、RT-PCR 法を使用し、定量分析、p53 タンパク測定、アポトーシス測定、DNA メチル化分析をする。

【結果】

1. ヒト腫瘍の 2 種類に分けることができる。1 つは野生型 p53 を有する腫瘍である。他は、変異型 p53 を有する腫瘍である。本研究では野生型 p53 を持つ 3 つの腫瘍細胞株における、ASPP1 と ASPP2 の mRNA 発現は正常対照に ASPP のそれよりも低いことを示した。
2. 5'-非翻訳領域における ASPP1 と ASPP2 遺伝子の CpG アイランドは、p53 野生型の 3 種類の腫瘍細胞株ではメチル化され、正常な線維芽細胞ではメチル化されなかった。

【考察・結論】

1. ダウンレギュレーション ASPP は、野生型 p53 を有する腫瘍の特徴の 1 つであることを示した。
2. ASPP1 と ASPP2 遺伝子の CpG アイランドのメチル化状態の変化は、野生型 p53 を持っている腫瘍の重要な要因であることを明らかにした。

以上の詳細については、合同研究発表会にて発表する。

【学会発表、論文発表の状況】

1. Yun Cai, Shi Qiu, Xing Gao, Shou-Zhi Gu, Ze-Jun Liu: iASPP inhibits p53-independent apoptosis by inhibiting transcriptional activity of p63/p73 on promoters of proapoptotic genes. Apoptosis 17:777-783, 2012.
2. Shouzhi GU, Zejun LIU: Differentiation of Rectum-associated Lymph Nodules and Macrophages Distribution in Ulcerative Colitis Model. World Immune Regulation Meeting - VI (Innate and Adaptive Immune Response and Role of Tissues in Immune Regulation) (Davos, Switzerland), Mar. 2012.
3. Shouzhi GU, Zejun LIU, Jun WU: The Role of Rat Strain Differences in Macrophage Distribution in an Experimental Colorectal Cancer Model. 2012 European Congress on Immunology (Glasgow, Scotland), Sept. 2012.